

Jean Pierre LOZA

Analyste Financier / Equity Analyst
jploza@genesta-finance.com
+ 33 1.45.63.68.87



Date de première diffusion / Publication date : 2 décembre 2020 /
December 2nd 2020

Advicenne

Post 180^{ème} jour, l'EMA en phase finale de décision

Advicenne, qui a déposé sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'ADV7103 auprès de l'EMA, poursuit sa préparation commerciale, en attendant la décision de l'agence européenne. Achat Fort avec un TP de 27,35€.

Post d180, the EMA in the final decision phase

Advicenne, which has submitted its marketing authorization application for ADV7103 to the EMA, is continuing its commercial preparation, pending the decision of the European agency. Strong Buy with a TP of € 27.35.

Recommendation	1. Strong buy
Closing price on 1 Dec. 2020	8,06 €
Target price	27,35 € (+239,3 %)

Advicenne a communiqué ses résultats financiers semestriels, fait le point sur ses perspectives, notamment la demande d'AMM auprès de l'EMA et renforcé sa trésorerie avec un PGE de 4,3 M€.

Malgré la crise sanitaire, Advicenne a été en mesure de réaliser un premier semestre 2020 satisfaisant, avec un CA de 1,096 M€ au 30 juin 2020 et la mise en place de sa filiale US. D'autre part, Advicenne, qui attend la décision de l'EMA à propos de l'enregistrement de son candidat médicament l'ADV7103 (selon nos estimations Advicenne serait aujourd'hui autour du 180^{ème} jour/210), poursuit la structuration du lancement commercial de cette molécule dans l'acidose tubulaire rénale distale (ATRD). Enfin, la société a revu en profondeur ses essais cliniques notamment ceux sur l'ATRD aux USA ainsi que la cystinurie en simplifiant les protocoles pour notamment prendre ainsi en compte les contraintes sanitaires.

Nous maintenons notre opinion Achat Fort sur la valeur et notre TP est de 27,35 € (nous avons ajusté notre WACC à 14.50 % avec un taux sans risque de -0,10 %, une prime de marché 9,30 % et un nombre d'action de 8 418 644).

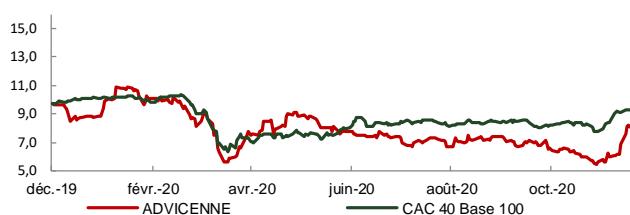
Advicenne released its half-year financial results, provided an update on its outlook, including the application for MAA from the EMA and strengthened its cash position with a €4.3 million state-guaranteed loan (PGE).

Despite the health crisis, Advicenne has been able to achieve a satisfactory first half year 2020, with a turnover of €1.096 million on June 30, 2020 and the setting up of its US subsidiary. On the other hand, Advicenne, which is awaiting the EMA's decision on the registration of its drug candidate, ADV7103, (according to our estimates Advicenne would be today around the 180th day/210), is continuing to structure the commercial launch of this molecule in distal renal tubular acidosis (dRTA). In addition, the company has conducted an in-depth review of its clinical trials, those on dRTA in the United States and cystinuria, simplifying the protocols to consider health constraints.

We maintain our Strong Buy opinion on the value and our WACC is € 27.35 (we have adjusted our WACC to 14.5% with a risk-free rate of -0.10%, a market premium of 9.30% and a number of shares of 8,418,644).

Performances

Absolute perf.	1 month	6 months	12 months
	+ 39 %	+ 4,1 %	-17,2 %



Currents shareholding structure

Free Float : 11 % ; Institutionals : 59 %; HNWI: 15% ; Managment and employees : 15%

Key figures

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
Revenues (€m)	6,9	2,6	3,7	9,0	20,0
Change (%)	1,7	-62.2%	42.9%	139.3%	123.9%
EBITDA (€m)	-4,9	-17,2	-14,2	-12,5	-15,6
EBIT (€m)	-5,4	-17,2	-14,2	-12,8	-16,5
Ebit margin (%)	ns	ns	ns	ns	ns
Net profit gp sh. (€m)	-4,4	-12,8	-13,3	-11,9	-14,6
Net margin (%)	ns	ns	ns	ns	ns
EPS	-0,55	-1,52	-1,57	-1,41	-1,73

Market Data

Reuters / Bloomberg ticker	ADVIC.PA / ADVIC.EN
Market Capitalisation (€m)	67,8 M€
Enterprise value (€m)	42,0 M€
Free float	7,5 M€ (11 %)
Number of shares	8 418 644
Daily volume	13 583 €
Capital turnover rate (1 year)	5,2%
High (52 weeks)	10,90 €
Low (52 weeks)	5,40 €

Agenda

Q1 2021: CHMP decision ADV7103 ;
Q1 2021 + 67 d: EC decision MAA ADV7103

Ratios

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
Ev / Revenues	ns	ns	ns	ns	ns
EV / EBITDA	ns	ns	ns	ns	ns
EV / EBIT	ns	ns	ns	ns	ns
P / E	ns	ns	ns	ns	ns
Gearing (%)	ns	ns	ns	ns	ns
Net debt / EBITDA	ns	ns	ns	ns	ns
ROCE (%)	ns	ns	ns	ns	ns

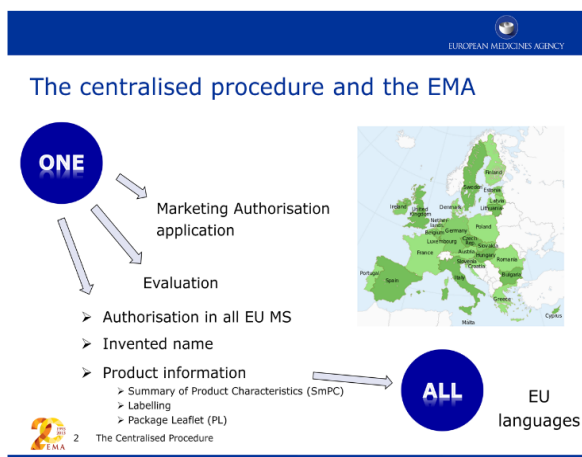
Refer to important warnings at the end of the document. For additional information on Genesta and its internal procedures, please consult the website www.genesta-finance.com.

Advicenne commercialise ADV7103 par ATU de cohorte

Advicenne a présenté ses résultats financiers semestriels 2020 à la suite de la tenue de son conseil d'administration du 24 septembre dernier. Ils sont marqués par une progression du chiffre d'affaires à 1,096 M€ en hausse de 44,8% par rapport au CA au 30 juin 2019 (0,757 M€). Cette croissance est portée principalement par le Likozam[®] et le Levidcen[®], deux produits sous licence contre l'épilepsie, ensuite à partir de mars 2020 par la commercialisation de l'ADV7103 sous le statut d'ATU de cohorte. Avec un CIR estimé à 0,504 M€, les produits d'activité s'élevaient à 1,619 M€ au 30 juin 2020 en progression par rapport au 1^{er} semestre 2019 (1,125 M€).

Dans le même temps, on constate une hausse des charges opérationnelles de l'ordre de +17% passant ainsi de 7,901 M€ en 2019 à 9,334 M€ au 30 juin 2020. Les investissements en R&D (4,567 M€, +17% par rapport au 30 juin 2019), notamment les essais cliniques de phase III en Europe (Cystinurie) et aux USA (dRTA) grèvent fortement les charges. Malgré une commercialisation accrue des 2 molécules antiépileptiques du portefeuille (Likozam[®] et Levidcen[®]) et de l'ADV7103 par le mécanisme des ATU de cohorte ainsi que la préparation de la commercialisation « grand public » de l'ADV7103, les frais de marketing demeurent relativement stables à 2,009 M€ contre 1,960 M€ lors de la même période en 2019. En effet, Advicenne et ses consultants ont travaillé sur le « Market Access » d'ADV7103 de manière globale et plus particulièrement pour les 5 pays européens majeurs prioritaires (France, Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni). Toutefois, on assiste à une augmentation conjoncturelle des frais généraux et de structure, qui prennent en compte les transformations en termes de gouvernance (séparation des fonctions de Directeur Général et de Président du Conseil d'Administration, nomination de nouveaux administrateurs indépendants), la création de la filiale aux US, le transfert du siège social à Paris. Ainsi, ils passent de 1,659 M€ en juin 2019 à 2,332 M€ en juin 2020.

La position de trésorerie de la société s'apprécie sur la période puisqu'elle passe de 16,6 M€ au 31 décembre 2019 à 17,8 M€ au 30 juin 2020. Cet accroissement prend en compte le versement de la première tranche de 7,5 M€ du prêt de 20 M€ accordé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI). La société aurait donc consommé 6,3 M€ sur le premier semestre 2020. La société a reçu aussi un PGE de 4,3 M€ (26 oct. 2020)



Advicenne Post-D180 : la procédure centralisée EMA

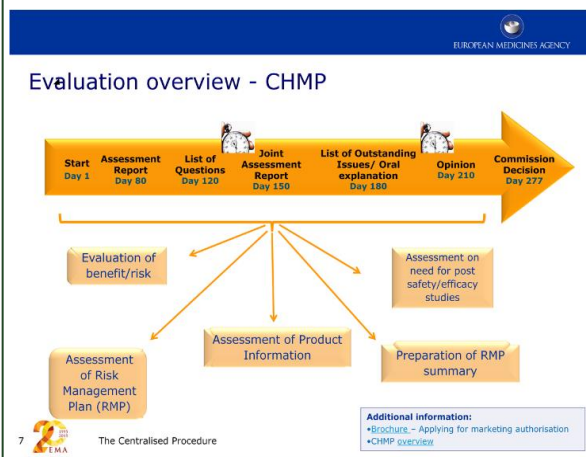
Si aujourd'hui tous les médicaments commercialisés en Europe doivent recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM), celle-ci dépend de 2 procédures distinctes ; l'une centralisée au niveau de l'Agence Européenne des Médicaments pour l'ensemble des 28 pays de l'Union, l'autre dite Nationale par les différentes agences réglementaires des 28. Advicenne a opté pour la procédure centralisée au cours de laquelle l'EMA émet un avis par l'intermédiaire du CHMP et il en résulte une AMM pour l'ensemble de l'Union Européenne.

Advicenne markets ADV7103 by TCA use (Temporary Cohort Authorization)

Advicenne presented its 2020 half-year financial results following its Board of Directors meeting on September 24. They are marked by an increase in revenues to €1.096 million, up 44.8% compared to revenues on June 30, 2019 (€0.757 million). This growth is mainly driven by Likozam[®] and Levidcen[®], two licensed products for the treatment of epilepsy, followed from March 2020 by the commercialization of ADV7103 under the cohort ATU status. With an estimated CIR of €0.504 million, revenues amounted to €1.619 million on June 30, 2020, up from €1.125 million in the first half of 2019.

At the same time, operating expenses increased by 17% from €7.901 million in 2019 to €9.334 million at June 30, 2020. R&D investments (€4.567 million, +17% compared to June 30, 2019), notably Phase III clinical trials in Europe (Cystinuria) and the USA (dRTA) are putting a significant strain on expenses. Despite the increased commercialization of the 2 antiepileptic molecules in the portfolio (Likozam[®] and Levidcen[®]) and of ADV7103 through the cohort ATU mechanism, as well as the preparation for the "consumer" commercialization of ADV7103, marketing expenses remained relatively stable at €2.009 million compared to €1.960 million for the same period in 2019. Indeed, Advicenne and its consultants have been working on the "Market Access" of ADV7103 in a global way and more particularly for the 5 major European priority countries (France, Germany, Spain, Italy, and the United Kingdom). However, there has been a cyclical increase in overheads and structural costs, which take into account the transformations in terms of governance (separation of the functions of Chief Executive Officer and Chairman of the Board of Directors, appointment of new independent directors), the creation of the US subsidiary, and the transfer of the head office to Paris. As a result, they will increase from €1.659 million in June 2019 to €2.332 million in June 2020.

The company's cash position increased over the period from €16.6 million on December 31, 2019 to €17.8 million on June 30, 2020. This increase considers the disbursement of the first €7.5m tranche of the €20m loan from the European Investment Bank (EIB). The company would therefore have used €6.3m in the first half of the year. The company also received a state-guarantee loan of €4.3M (Oct. 26, 2020)



Advicenne Post-D180: the EMA centralized procedure

Although today all drugs marketed in Europe must receive a Marketing Access Authorization (MAA), this depends on 2 distinct procedures: One centralized at the level of the European Medicines Agency for all 28 countries of the Union, the other called national by the various regulatory agencies of the 28. Advicenne has opted for the centralized procedure in which the EMA issues an opinion, through the channel of the CHMP resulting in a marketing authorization for the entire European Union.

Selon les directives de l'EMA (Agence Européenne du Médicament), cette procédure centralisée se déroule sur 210 jours calendaires, période rythmée par des allers-retours entre la société demandeuse et les différents comités. Toutefois, cette durée exclut les temps d'arrêt nécessaires pour les réponses aux questions. Ensuite, le processus de décision de la Commission Européenne se termine au jour 277 (soit un peu plus de 2 mois après l'avis du CHMP).

Ayant déposé une première fois son dossier d'enregistrement auprès de l'EMA en Mars 2019, Advicenne a choisi de le renforcer en y ajoutant des données nouvelles issues des résultats obtenus à 24 mois et a donc redéposé sa demande en mars 2020. Un premier arrêt (Stop Clock) est survenu à 120 jours pour répondre aux premières questions du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use, Comité des Médicament à Usage Humain), consécutives à l'assemblée mensuelle du comité et à la revue par les membres désignés.

Aujourd'hui, Advicenne a donc répondu aux questions du 120^{ème} et ensuite du 150^{ème} jour en juillet-août dernier, notamment à propos des substances actives pharmaceutiques (Active Substance Master File ou ASMF). Le processus suivant son cours, l'EMA a envoyé une nouvelle série de questions à 180 jours portant encore une fois sur les substances actives et médicamenteuses présentes dans l'ADV7103. Aussi, nous estimons que la société se trouve autour de du 180^{ème} jour du processus, donc vraiment très proche de la décision du CHMP, qui devrait subvenir, si l'évaluation suit son cours « normal », au 210^{ème} jour. À la suite de cet avis du CHMP, la Commission européenne prend généralement ses décisions, dans un délai contraignant de 67 jours post avis du CHMP. Avec un accord préalable, ces délais peuvent, dans certaines circonstances, être accélérés. Advicenne se trouve, donc aujourd'hui dans la dernière ligne droite pour l'avis de l'instance européenne et son AMM.

Advicenne dans une année charnière

Les raisons d'investir dans Advicenne sont multiples. Tout d'abord, les besoins médicaux relatifs à l'ATRD et plus généralement aux maladies rénales sont importants. Ensuite, l'ADV7103 apporte des solutions aux patients atteints d'ATRD et d'autres pathologies rénales.

Une indication pour laquelle les besoins médicaux sont avérés.

L'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRD) est une pathologie rare due à une altération de la sécrétion d'acide par le tubule rénal. Elle a pour conséquence une acidification des urines, qui se traduit par une acidose métabolique associée ou non à une déperdition du potassium (hypokaliémie). L'ATRD est souvent consécutive à une mutation touchant soit les transporteurs d'ions, soit les facteurs de transcription. Cette pathologie touche aussi bien les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes, mais avec des degrés de gravité variant en fonction de l'âge et en fonction du type de mutation observée. A cet effet, Advicenne a donc développé l'ADV7103 dans une formulation pédiatrique, car le besoin médical est fort chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Avec les traitements actuels qui ne sont pas approuvés par les instances réglementaires, l'apport d'alkali se fait toutes les 4 heures impérativement aussi bien la journée que la nuit. Cette pathologie se caractérise par une incapacité des reins à éliminer les acides en excès d'où une forte acidification des urines et une réduction importante des taux de bicarbonate sérique, a donc des conséquences délétères sur la santé des jeunes patients (retard de croissance, évolution négative de la fonction rénale...). Par ailleurs, il existe d'autres pathologies rénales présentant aussi des Acidoses Métaboliques sévères à modérées pouvant ultimement conduire à une insuffisance rénale et à une maladie rénale terminale. Ainsi, l'approche thérapeutique proposée par Advicenne s'inscrit dans une stratégie plus globale.

According to EMA (European Medicines Agency) guidelines, this centralized procedure takes place over 210 calendar days, punctuated by round trips between the applicant company and the various committees. However, this duration excludes the downtime required for answering questions. The European Commission's decision-making process ends on day 277 (a little more than 2 months after the CHMP's opinion).

Having first submitted its registration file to the EMA in March 2019, Advicenne chose to strengthen it by adding new data from the results obtained at 24 months and therefore refiled its application in March 2020. According to the guidelines of the EMA (European Medicine Agency) the evaluation of an application for registration of a new drug can take up to 210 working (active) days. After a first stop (Stop Clock) at 120 days to answer the first questions of the CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), following the monthly meeting of the committee and the review by the designated members.

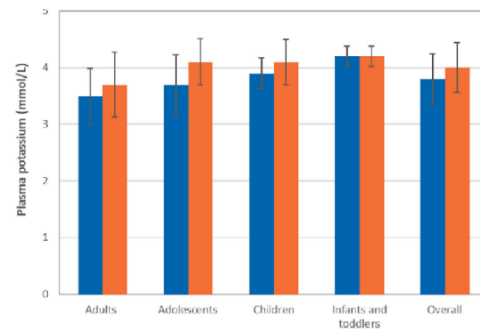
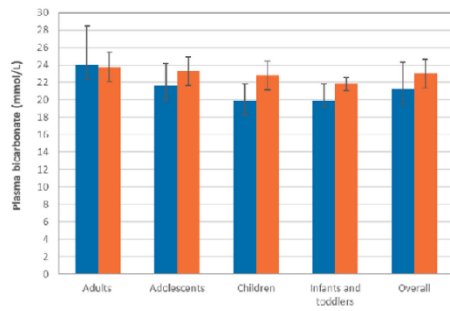
Today, Advicenne has answered the questions of the 120th and 150th day in July-August, regarding the pharmaceutical active substances (Active Substance Master File or ASMF). As the process continues, EMA is expected to send a new set of questions to D180, again on the active substances and drugs present in ADV7103. Therefore, we estimate that the company is around the 180th day of the process, which is remarkably close to the CHMP decision, which should, if the valuation follows its "normal" course, be around the 210th day. Following this CHMP opinion, the European Commission generally takes its decisions within a binding period of 67 days after the CHMP opinion. With prior agreement, these deadlines may, in certain circumstances, be accelerated. Advicenne is therefore now in the final straight line for the opinion of the European authority and its MAA. Advicenne is now in the final straight for the opinion of the European authority and its AMM.

Advicenne in a pivotal year

There are many reasons to invest in Advicenne. First, the medical needs related to ATRD and more generally to kidney disease are significant. Second, ADV7103 provides solutions for patients suffering from ATRD and other renal diseases.

An indication of proven medical need. An indication for which there is a proven medical need. Distal Renal Tubular Acidosis (dRTA) is a rare condition due to an alteration in acid secretion by the renal tubule. It results in acidification of the urine, which leads to metabolic acidosis with or without loss of potassium (hypokalemia). ATRD is often the result of a mutation affecting either ion transporters or transcription factors. This condition affects infants, children, adolescents, and adults, but with varying degrees of severity depending on age and the type of mutation observed. For this purpose, Advicenne has therefore developed ADV7103 in a pediatric formulation, as there is a strong medical need in infants, children, and adolescents. With the current treatment not approved by regulatory authorities, alkali must be administered every 4 hours during the day and at night. This pathology is characterized by an inability of the kidneys to eliminate excess acids, resulting in a strong acidification of the urine and a significant reduction in serum bicarbonate levels, thus has deleterious consequences on the health of young patients (growth retardation, negative evolution of renal function...). In addition, other renal pathologies also present severe to moderate Metabolic Acidosis, which can ultimately lead to renal failure and end-stage renal disease. Thus, the therapeutic approach proposed by Advicenne is part of a more global strategy.

Plasma bicarbonate and Plasma potassium



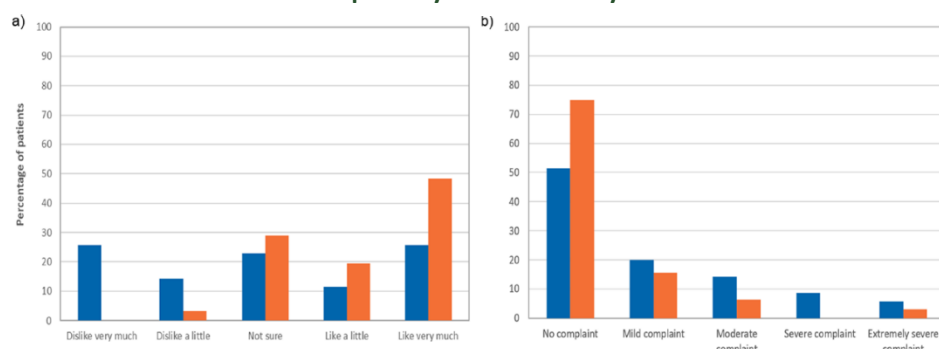
ADV7103 apporte des solutions par rapport au traitement de référence. Le traitement standard pour l'ATRD est la thérapie alcaline, qui consiste à normaliser la concentration plasmatique du bicarbonate par un apport en ions basiques (bicarbonate de sodium ou du citrate de sodium). Par ailleurs, depuis plusieurs années, du bicarbonate et du citrate de potassium peuvent être apportés lorsque le patient doit éviter le sodium ou lorsque le patient est hypokaliémique. Les enfants nécessitent des doses très élevées (4-8 mEq/kg/jour) tandis que les adultes requièrent des doses beaucoup plus faibles (1-2 mEq/kg/jour). Eu égard à la demi-vie très courte de ces sels et la supplémentation importante nécessaire chez les enfants, les prises sont donc très rapprochées toutes les 2 à 3 heures, même la nuit. L'innovation du ADV7103 a été de produire une formulation à libération prolongée, qui réduit la posologie à deux administrations par jour. Le traitement proposé par Advicenne contre l'ATRD avec l'ADV7103 qui consiste en une alcalinisation orale de plus longue durée que le traitement standard induit donc une amélioration de la palatabilité et une réduction des inconforts liés aux principes actifs.

ADV7103 provides solutions compared to the reference treatment. The standard treatment for ATRd is alkaline therapy, which consists of normalizing the plasma bicarbonate concentration by supplying basic ions (sodium bicarbonate or sodium citrate). Bicarbonate and potassium citrate have also been available for several years when the patient must avoid sodium or when the patient is hypokalemic. Children require remarkably high doses (4-8 mEq/kg/day) while adults require much lower doses (1-2 mEq/kg/day). Due to the short half-life of these salts and the high supplementation required in children, the doses are therefore taken very closely together every 2-3 hours, even at night. The innovation of ADV7103 has been to produce an extended release formulation, which reduces the dosage to two administrations per day. The treatment proposed by Advicenne against ATRd with ADV7103, which consists of an oral alkalization of longer duration than the standard treatment, therefore induces an improvement of palatability and a reduction of discomforts related to the active ingredients.

- Augmentation du taux de réponse au traitement.** Le taux de réponse à la thérapie alcaline ADV7103 (Bicarbonate de potassium + Citrate de potassium) est augmenté de manière statistiquement significative passant de 43% de réponse avec le traitement de référence à 90% de réponse avec ADV7103.
- Amélioration de la concentration plasmatique de bicarbonate et de potassium.** En effet, l'ADV7103 augmente de manière significative le taux de bicarbonate et de potassium circulant chez l'ensemble des patients inclut dans l'essai clinique, aussi bien chez les nourrissons que chez les adultes ou les adolescents. De plus, la forme à libération prolongée induit une meilleure réponse chez les patients traditionnellement moins répondeurs à la thérapie alcaline. Par ailleurs, la formulation prolongée de l'ADV7103 assure une meilleure réparation de l'apport en potassium permettant d'éviter les surconcentrations (hyperkaliémie) observées avec les traitements standards.
- Accroissement de la concentration urinaire de citrate.** L'ADV7103 agit sur l'excrétion urinaire de citrate. En effet, chez les patients atteints de ATRd, on observe une sécrétion réduite du citrate et une concentration plus importante de calcium ce qui conduit à la formation de calculs rénaux. En augmentant la sécrétion du citrate, ADV7103 améliore le métabolisme acido-basique.

- Increase in treatment response rate.** The response rate to alkaline therapy ADV7103 (Potassium Bicarbonate + Potassium Citrate) is statistically significantly increased from 43% response rates with the reference treatment to 90% response rates with ADV7103.
- Improvement in plasma bicarbonate and potassium concentration.** ADV7103 significantly increases circulating bicarbonate and potassium levels in all patients included in the clinical trial, whether infants, adults or adolescents. In addition, the sustained-release form induces a better response in patients who are traditionally less responsive to alkaline therapy. In addition, the prolonged formulation of ADV7103 provides a better repair of potassium intake to avoid the over-concentrations (hyperkalemia) observed with standard treatments.
- Increased urinary citrate concentration. ADV7103 acts on the urinary excretion of citrate.** In patients with ATRd, reduced citrate secretion and increased calcium concentration are observed, leading to the formation of kidney stones. By increasing citrate secretion, ADV7103 improves acid-base metabolism.

Acceptability and tolerability



4. **Accroissement de l'observance.** Comme on peut le voir sur la figure ci-dessus, le pourcentage qui apprécie le goût du médicament est proche de 70% (figure a) et près de 75 % des patients (figure b) ne se plaignent pas d'embarras gastriques lors de la prise de l'ADV7103. Cette amélioration de l'acceptabilité et de la tolérabilité devraient avoir un effet sur l'observance du traitement. En effet, la thérapie alcaline était connue pour induire des désagréments gastriques, qui tendaient à en réduire l'observance et donc conduire à des aggravations rénales pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale.

ADV7103 : le premier médicament approuvé contre l'ATRd.

Comme nous le soulignons plus haut, il existe des besoins médicaux non satisfaits dans plusieurs affections rénales dont notamment l'ATRd. Une pathologie qui induit des conséquences très sévères sur le long terme pour les patients atteints (retard de croissance, dégâts osseux et rénaux, paralysies hypokaliémiques, atteintes métaboliques pouvant conduire au coma et à la mort). Le retentissement rénal est aussi très important dans cette pathologie. L'ADV7103 par sa formulation apporte une stabilisation du métabolisme acide tout en réduisant les effets secondaires de la thérapie alcalinisante. Des propriétés qui devraient pouvoir s'appliquer à d'autres pathologies rénales, elles aussi caractérisées par des Acidoses Métaboliques sévères à modérées pouvant ultimement conduire à une insuffisance rénale et à une maladie rénale terminale, comme la cystinurie ou encore la cystinose.

Advicenne en ordre de marche.

La société a réalisé un certain nombre de modifications dans sa gouvernance afin d'être en situation de démarrer la commercialisation de l'ADV7103 dès son enregistrement. Ainsi, la société avait séparé la responsabilité de la présidence du conseil d'administration de la conduite de la direction générale. En 2019, David Horn Solomon a été nommé au poste de Président du Conseil d'Administration et en mars 2020, André Ulmann a été nommé directeur général. Par ailleurs, le conseil d'administration a été renforcé par la nomination d'une nouvelle administratrice indépendante, Hege Hellstrom, une spécialiste du lancement de produits innovants notamment pour la franchise rénale de Genzyme. De plus, Advicenne a créé une filiale aux Etats-Unis, Advicenne Inc., filiale qui pourrait à l'issue de l'enregistrement réglementaire de l'ADV7103 dans l'ATRd, prendre la charge de la commercialisation outre-Atlantique.

1. **L'ATRd, un marché accessible.** Différentes études ont montré que la population estimée pour l'ATRd aussi bien génétique (nourrissons, enfants et adolescents) qu'acquise (adultes avec/sans maladies autoimmunes) était d'environ 30 000 personnes en Europe et de 20 000 personnes aux USA. La grande majorité de ces patients est souvent soignée par des néphrologues. On estime qu'il y aurait près de 9 000 néphrologues aux USA, soit 28 par millions (cf. courbe) alors qu'en Europe le nombre de néphrologues par million serait de l'ordre de 31.

4. **Increased compliance.** As can be seen in the figure above, the percentage who appreciate the taste of the drug is close to 70% (figure a) and almost 75% of patients (figure b) do not complain of gastric embarrassment when taking ADV7103. This improvement in acceptability and tolerability should influence compliance. Indeed, alkaline therapy was known to induce gastric discomfort, which tended to reduce compliance and thus lead to renal deterioration, including end-stage renal disease.

ADV7103 is expected to be the first drug approved for ATRd.

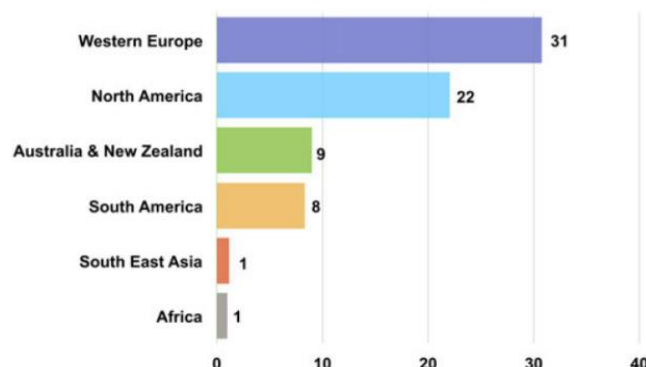
As noted above, there are unmet medical needs in several renal conditions including ATRd. This pathology has very severe long-term consequences for the patients affected (growth retardation, bone and kidney damage, hypokalemic paralysis, metabolic damage that can lead to coma and death). The renal impact is also extremely important in this pathology. The formulation of ADV7103 stabilizes acid metabolism while reducing the side effects of alkalinizing therapy. These properties should be applicable to other renal pathologies, also characterized by severe to moderate Metabolic Acidosis, which can ultimately lead to renal failure and end-stage renal disease, such as cystinuria or cystinosis.

Advicenne in working order.

The company has made several changes in its governance to be able to start the commercialization of ADV7103 as soon as it is registered. Thus, the company had separated the responsibility of the Chairman of the Board of Directors from the general management of the company. In 2019, David Horn Solomon was appointed Chairman of the Board of Directors and in March 2020, André Ulmann was appointed Chief Executive Officer. In addition, the Board of Directors was strengthened by the appointment of a new independent director, Hege Hellstrom, a specialist in the launch of innovative products, notably for Genzyme's kidney franchise. In addition, Advicenne has created a subsidiary in the United States, Advicenne Inc. which could, following the regulatory approval of ADV7103 in the ATRd, take charge of marketing across the Atlantic.

1. **The ATRd, an accessible market.** Various studies have shown that the estimated population for both genetic (infants, children, and adolescents) and acquired (adults with/without autoimmune diseases) ATRd was about 30,000 people in Europe and 20,000 people in the USA. Most of these patients are often treated by nephrologists. It is estimated that there are nearly 9,000 nephrologists in the USA, i.e. 28 per million (see curve), whereas in Europe the number of nephrologists per million is around 31.

Number of Nephrologists per million population



Ce qui représente à l'échelle européenne un peu plus d'une dizaine de milliers de néphrologues.

2. **La cystinurie, une pathologie proche tout aussi accessible.** La cystinurie, une pathologie rénale rare, caractérisée par l'incapacité des reins à assurer le transport tubulaire rénal des acides aminés (briques élémentaires des protéines). Elle se traduit par l'apparition de calculs urinaires de cystine. Les traitements proposés sont principalement une alcalinisation des urines visant à solubiliser la cystine ou des molécules liant la cystine comme la tiopronine ou l'alpha-mercaptopropionylglycine (réduction de la cystine urinaire libre). Bien que rare, cette pathologie est un peu plus fréquente que l'ATRd. On estime à près de 32 000 patients en Europe et à près de 25 000 aux USA.
3. **Une force de vente spécialisée.** Cependant, il convient de considérer que l'ATRd et la cystinurie sont de pathologies rares traitées dans un relativement petit nombre de centres de néphrologie. Ces données militent pour la création et l'utilisation d'une force de commercialisation de petite taille avec une attitude plus informative que persuasive. Car les néphrologues spécialisés dans ces pathologies sont souvent à la recherche d'une alternative thérapeutique apportant plus de valeur à leurs patients (efficacité, tolérance, qualité de vie...) le tout basé sur des preuves scientifiques/cliniques/médicales. La force de vente doit donc avoir une formation de liaison scientifique médicale (MSL).
4. **33 M€ sur 5 ans.** Advicenne devrait recevoir de Primex 33 M€ durant les 5 prochaines années. Ce montant représente les milestones et royalties sur la commercialisation d'Ozalin, cette molécule qu'Advicenne a développé pour la sédation légère de l'enfant et de l'adolescent. Comme nous l'évoquions précédemment, Advicenne est une société pharmaceutique spécialisée, qui découvre, développe et commercialise ses produits.

Nous avons ajusté notre TP, il passe de 28,35 € à 27,35 €. Ce réajustement prend en compte les évolutions du taux sans risque à -0,10%, de la prime de marché à 9,30%, qui conduisent à retenir un WACC à 14,50% vs 13,00% précédemment.

Nous confirmons notre opinion Achat fort sur le titre qui offre donc un fort potentiel d'appréciation. Advicenne est réellement dans la dernière ligne droite pour l'enregistrement de sa molécule phare ADV7103 (Sibnaya) auprès de l'EMA.

This represents on a European scale a little more than ten thousand nephrologists.

2. **Cystinuria, a similar pathology that is just as accessible.** Cystinuria, a rare renal pathology characterized by the inability of the kidneys to ensure renal tubular transport of amino acids (elementary building blocks of proteins). It results in the appearance of urinary cystine stones. The proposed treatments are mainly urine alkalization to solubilize cystine or cystine-binding molecules such as tiopronine or alpha-mercaptopropionylglycine (reduction of free urinary cystine). Although rare, this condition is somewhat more common than ATRd. It is estimated that there are nearly 32,000 patients in Europe and nearly 25,000 in the United States.
3. **A specialized sales force.** However, ATRd and cystinuria should be considered rare diseases treated in a relatively small number of nephrology centers. These data argue for the creation and use of a small marketing force with an attitude more informative than persuasive. Nephrologists specializing in these diseases are often looking for a therapeutic alternative that brings more value to their patients (efficacy, tolerance, quality of life...) based on scientific/clinical/medical evidence. The sales force must therefore have a Medical Scientific Liaison (MSL) training.
4. **€ 33 million over 5 years.** Advicenne is expected to receive € 33 million from Primex over the next 5 years. This amount represents milestones and royalties on the marketing of Ozalin, the molecule that Advicenne has developed for the mild sedation of children and adolescents. As previously mentioned, Advicenne is a specialty pharmaceutical company that discovers, develops, and markets its products.

We have adjusted our TP from € 28.35 to € 27.35. This readjustment considers the changes in the risk-free rate at -0.10% and the market premium at 9.30%, which lead us to retain a WACC at 14.50% vs. 13.00% previously.

We confirm our Strong Buy opinion on the stock, which therefore offers strong potential for appreciation. Advicenne is really in the final straight for the registration of its flagship molecule ADV7103 (Sibnaya) with the EMA.

Important disclosures

Genesta Equity Research ratings and target prices definition

Genesta Equity Research stock market recommendations reflect the absolute change expected in the share price from a six to twelve-month perspective (in local currencies).

1. Strong buy	The absolute share price performance is expected to be at least +25 %
2. Buy	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % and +25 %
3. Neutral	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % et -10 %
4. Sell	The absolute share price underperformance is expected to be comprised between -10 % et -25 %
5. Strong Sell	The absolute share price underperformance is expected to be at least -25 %

Details of valuation methods used by Genesta Equity Research in target price calculations are available at www.genesta-finance.com.

Detection of potential conflicts of interest

The analyst. Genesta or any of its employees is a shareholder of the issuer	The issuer subject of this report is a shareholder of Genesta	Other financial interest between Genesta and the issuer	Genesta is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer	Genesta has received compensation for the production of this research report	Genesta has received compensation for another service than the production of this research report	This research report was sent to the issuer before its publication
No	No	No	No	Yes	No	No

As a consultant in Independent Equity Research as defined by the AMF within its 'Règlement Général', Genesta refers to the administrative and organizational terms defined by this organisation for its internal functioning, in particular in compliance with the best practices regarding the management of conflicts of interests. Genesta strict internal procedures define aspects which are applied to its Equity Research activity. Additional information may be obtained upon written request to Genesta as to these operating rules.

Rating and target price evolution throughout the last 12 months

Date of 1 st publication	Rating	Target Price
2 nd December 2020	Equity Flash Strong Buy	€ 27.35
11 th May 2020	Equity Flash Suspended / Covid-19	Suspended / Covid-19
27 th March 2020	Coverage initiation Strong Buy	€ 28.35

Ratings distribution

Distribution of ratings concerning the entire coverage of Genesta



Distribution of ratings concerning companies belonging to the same sector



Distribution of ratings concerning companies which are clients of Genesta



■ Strong Buy ■ Buy □ Neutral ■ Sell ■ Strong Sell

Additional disclosures

The information herein is not complete and therefore cannot be considered as contractual.

This document is not and should not be construed as an offer to sell or the solicitation of an offer to purchase or subscribe for any investment. Only investors with sufficient knowledge and experience in financial and business matters to evaluate the relevant merits and risks should consider an investment in any issuer or market discussed herein. Neither Genesta nor any officer or employee of Genesta accepts any liability whatsoever for any direct or consequential loss arising from any use of this publication or its contents.

The information herein has been obtained from, and any opinions herein are based upon, sources believed reliable, but Genesta makes no representation as to its accuracy or completeness and it should not be relied upon as such. All opinions and estimates herein reflect the judgment of Genesta on the date of this report and are subject to change without notice.

This report is not directed to, or intended for distribution to or use by, any person or entity who is a citizen or resident of or located in any locality, state, country or other jurisdiction where such distribution, publication, availability or use would be contrary to law or regulation or which would subject Genesta to any registration or licensing requirement within such jurisdiction. In the United Kingdom, Genesta further advises that this Research is solely intended to be delivered persons who qualify as defined in Rule 11 (3) du 'Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) order 1997'. The distribution of this research report in the United States or its distribution to any citizen of the United States is forbidden.

Genesta may have concluded a contract with the issuer subject of this report in order to produce one or several research reports which were previously sent to the issuer. However, Genesta may produce research reports concerning this issuer in an independent way.

Copyright 2010 Genesta. All rights reserved.